

539,793

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. Juli 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/056306 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/004204

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Dezember 2003 (18.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 61 808.9 19. Dezember 2002 (19.12.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF L-DOPA, DERIVATIVES THEREOF AND MEDICAMENTS COMPRISING SAID COMPOUNDS FOR THE PROPHYLAXIS OF PSYCHOTIC DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON L-DOPA, SEINER DERIVATE UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDER ARZNEIMITTEL ZUR PROPHYLAXE PSYCHOTISCHER ERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of L-DOPA, the derivatives or pharmacologically-acceptable salts thereof for the prophylaxis of psychotic diseases and for the treatment of diseases caused by disturbed tyrosine transport or disturbed tyrosine decarboxylase. The invention further relates to pharmaceutical compositions which contain L-DOPA, the derivatives or pharmacologically-acceptable salts thereof for the prophylaxis of psychotic diseases along with pharmacologically-acceptable auxiliaries and adjuncts and, furthermore, the combination of L-DOPA, the derivatives or pharmacologically-acceptable salts thereof with enzyme inhibitors for the prophylaxis of psychotic diseases and for the treatment of diseases caused by disturbed tyrosine transport or disturbed tyrosine decarboxylase and the corresponding pharmaceutical compositions for the prophylaxis of psychotic diseases and for the treatment of diseases caused by disturbed tyrosine transport or disturbed tyrosine decarboxylase.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate oder deren physiologisch verträglicher Salze zur Prophylaxe von psychotischen Erkrankungen und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecarboxylase hervorgerufen werden. Darüber hinaus betrifft die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, welche L-DOPA, seine Derivate oder deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe von psychotischen Erkrankungen, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthalten. Zusätzlich betrifft die Erfindung die Kombination von L-DOPA, seiner Derivate oder deren physiologisch verträglicher Salze mit Enzymhemmern zur Prophylaxe von psychotischen Erkrankungen und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecarboxylase hervorgerufen werden, sowie entsprechende pharmazeutische Zusammensetzungen zur Prophylaxe von psychotischen Erkrankungen und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecarboxylase hervorgerufen werden.

WO 2004/056306 A2

**Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und diese Verbindungen enthaltender Arzneimittel zur Prophylaxe psychotischer Erkrankungen**

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin (L-DOPA) und seiner Derivate zur Herstellung von Arzneimitteln sowie deren Verwendung zur Prophylaxe von psychotischen Erkrankungen sowie zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecarboxylase hervorgerufen werden.

10

15

Die Behandlung der Symptome schizophrener Erkrankungen erfolgt zur Zeit üblicherweise mittels Neuroleptika wie Chlorpromazin, Haloperidol, Sulpirid und deren chemischen Verwandten. Da die Behandlung mit Neuroleptika die Grunderkrankung nicht heilt, führt das Aussetzen der Behandlung in der Regel zu einem Rückfall der Patienten.

20

Verschiedene psychische Erkrankungen werden mit einer Störung im Stoffwechsel von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin in Verbindung gebracht.

25

L-DOPA und seine Derivate, insbesondere Ester, werden bislang unter anderem zur Therapie von Morbus Parkinson und des Restless-Legs Syndroms eingesetzt. L-DOPA wirkt auf den Dopaminspiegel in den Nervenzellen des Gehirns. Anders als Dopamin selbst kann es die Blut-Hirn Schranke passieren und wird im Gehirn zu Dopamin umgewandelt.

30

35

L-DOPA wird in Arzneimitteln in der Regel mit aktiven Zusatzstoffen verabreicht. Insbesondere Kombinationen von L-DOPA mit peripheren Decarboxylasehemmern, mit Hemmern der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), mit Inhibitoren der Monoaminoxidase (MAO) und Hemmstoffen für die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase finden Verwendung.

In diesem Zusammenhang verwendete Decarboxylasehemmer sind beispielsweise D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L-a-Hydrazino-3,4-dihydroxy-a-methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid. Beispiele für Kombinationspräparate aus L-DOPA und Decarboxylasehemmern sind unter anderem Madopar® (L-DOPA und Benserazid-Hydrochlorid) sowie Nacom® (L-DOPA und Carbidopa).

Beispiele für COMT-Hemmer sind Entacapone (Comtan®) und Cabergolin und häufig verwendete MAO-Hemmer sind Selegilin-Hydrochlorid, Moclobemid und Tranylcypromin.

Als Hemmstoffe für die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase werden Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat beschrieben (DE-A 2 049 115).

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung zur Rückfall-Prophylaxe bei psychotischen Erkrankungen, insbesondere bei schizophrenen Erkrankungen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass L-DOPA für die Prophylaxe psychotischer Erkrankungen verwendet werden kann. Dieses ist umso erstaunlicher, als psychotische Störungen als Nebenwirkungen bei hoher Dosierung von L-DOPA bekannt sind.

Bevorzugt ist hierbei die Verwendung L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze in Kombination mit einem Enzymhemmer oder mehreren Enzymhemmern zur Prophylaxe psychotischer Erkrankungen sowie zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyro-

sintransport oder gestörte Tyrosindecarboxylase hervorgerufen werden.

5 Vorteilhaft ist es, wenn es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.

10 Besonders vorteilhaft ist es, wenn der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L-a-Hydrazino-3,4-dihydroxy-a-methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-  
15 2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

Insbesondere vorteilhaft ist es außerdem, wenn der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.  
20

Bevorzugt ist es auch, wenn der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.  
25

Besonders bevorzugt ist es weiterhin, wenn der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.  
30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe psychotischer Erkrankungen sowie zur Behand-  
35

lung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecaboxylase hervorgerufen werden.

5 Eine anderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche L-DOPA, seine Derivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe psychotischer Erkrankungen sowie zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecaboxylase hervorgerufen werden, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

15 Besonders vorteilhaft ist hierbei eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche L-DOPA, seine Derivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze zur Prophylaxe psychotischer Erkrankungen sowie zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecaboxylase hervorgerufen werden und einen oder mehrere Enzymhemmer, neben pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen, enthält.

25 Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei der es sich bei dem Enzymhemmer bzw. den Enzymhemmern um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder b-Hydroxylase-Hemmer handelt.

30 Weiterhin bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung bei welcher der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid (Benserazid), (-)-L-a-Hydrazino-3,4-dihydroxy-a-methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-

(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

5 Besonders vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10 Weiterhin vorteilhaft ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

15 Außerdem bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, bei welcher der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

20

Die Herstellung von L-DOPA und seiner Derivate wie zum Beispiel der Alkylester ist an sich bekannt

25

Zur Herstellung physiologisch verträglicher Salze von L-DOPA und seinen Derivaten können übliche, physiologisch verträgliche anorganische und organische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Adipinsäure und Benzoesäure, verwendet werden. Weitere verwendbare Säuren sind beispielweise in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 10, Seiten 224-225, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart (1966) und Journal of Pharmaceutical Sciences, Bd. 66, Seiten 1-5 (1977) beschrieben.

30

35

Die Säureadditionssalze von L-DOPA und seinen Derivaten werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol oder einem niederen Keton wie Aceton, Methylethylketon oder Methyl-isobutylketon oder einem Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können auch Mischungen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hinaus können physiologisch verträgliche wässrige Lösungen von Säureadditionssalzen der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen in einer wässrigen Säurelösung hergestellt werden.

Die Säureadditionssalze von L-DOPA und seinen Derivaten können in an sich bekannter Weise, z. B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freie Base überführt werden. Von der freien Base lassen sich durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen. Diese oder auch andere Salze der neuen Verbindung, wie z. B. das Pikrat, können auch zur Reinigung der freien Base dienen, indem man die freie Base in ein Salz überführt, dieses abtrennt und aus dem Salz wiederum die Base freisetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, buccalen, sublingualen, nasalen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation sowie zur Inhalation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln L-DOPA, ein Derivat oder deren Säureadditionssalz als Wirkstoff enthalten.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Lutschtabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen, Aerosole oder Suspensionen oder Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees, auch für kontrolliert oder verzögert freisetzende Zubereitungsformen, durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten



bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

5       Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe  
10       wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatine kapseln einkapselt.

15       Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

20       Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist an sich bekannt und in den dem Fachmann bekannten Handbüchern beschrieben, beispielsweise Hager's Handbuch (5.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al.,  
25       Pharmazeutische Technologie, Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopädie (5.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie, Berlin: Ullstein Mosby 1995.

30       Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung:

#### Beispiel

35       Zehn Patienten mit akuter Schizophrenie, die danach eine Erhaltungstherapie über ein Jahr mit Fluphenazin bekommen haben und klinisch stabil waren, wurden sukzessive abge-

setzt. Bei ca. 8 von 10 Patienten wäre nach klinischer Erfahrung, s. Gitlin M., Nuechterlein K., Subotnik K. L. et al., Am. J. Psychiatry (2001) 158(11), S. 1835-42, mit einem Rückfall innerhalb der folgenden 12 Monate gerechnet worden. Unsere Patienten wurden 2 Monate vor Absetzen und während der gesamten Absetzphase mit L-DOPA bzw einem L-DOPA-haltigen Kombinationspräparat behandelt. Bei diesen Patienten trat nur in 2 von 10 Fällen ein Rückfall auf.

## Patentansprüche

1. Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze zur Prophylaxe von Psychosen insbesondere auch von schizophrenen Psychosen sowie zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecaboxylase hervorgerufen werden.
2. Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe von Psychosen insbesondere auch von schizophrenen Psychosen sowie zur Behandlung von Erkrankungen, die durch gestörten Tyrosintransport oder gestörte Tyrosindecaboxylase hervorgerufen werden.
3. Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze gemäß Anspruch 1 oder 2 in Kombination mit mindestens einem Enzymhemmer.
4. Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem/n Enzymhemmer/n um Decarboxylasehemmer und/oder Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer und/oder Monoaminoxidase-Hemmer und/oder  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer handelt.
5. Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Decarboxylasehemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus D,L-Serin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazid (Benserazid), (-)-L-a-Hydrazino-3,4-dihydroxy-a-methylhydrozimtsäure (Carbidopa), L-Serin-2-(2,3,4-

trihydroxybenzyl)hydrazid, Glycin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid und L-Tyrosin-2-(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazid sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

5

6. Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer ausgewählt wird aus Entacapon und Cabergolin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

10

7. Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Monoaminoxidase-Hemmer ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Selegilin, Moclobemid und Tranylcypromin sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

15

8. Verwendung von L-DOPA, seiner Derivate und deren physiologisch verträglicher Salze gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der  $\beta$ -Hydroxylase-Hemmer ausgewählt wird aus Calcium-5-butylpicolinat und Calcium-5-pentylpicolinat sowie deren physiologisch verträglicher Salze.

20

25